



NOUVELLE

Les intégrons, architectes de la défense bactérienne contre les phages

Eloi Littner^{1,2,3,*}, Baptiste Darracq^{3,4,*}, Didier Mazel⁴, Eduardo PC Rocha¹, Céline Loot⁴ 

¹Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unité Génomique évolutive des microbes, CNRS UMR3525, Paris, France.

²DGA Maîtrise NRBC, Vert-le-Petit, France.

³Sorbonne université, Collège doctoral, Paris, France.

⁴Institut Pasteur, Université Paris Cité, Unité Plasticité du génome bactérien, CNRS UMR3525, Paris, France.

*Contributions égales

eduardo.rocha@pasteur.fr

celine.loot@pasteur.fr

► Les principaux prédateurs naturels des bactéries sont les virus qui les infectent : les bactériophages ou, plus simplement, les phages. Ils jouent un rôle fondamental dans la régulation des populations bactériennes, dans tous les environnements [1]. En raison de leurs interactions permanentes, les bactéries et les phages coévoluent : les bactéries mobilisent un arsenal de méthodes de défense, tandis que les phages développent de nouvelles stratégies pour contourner ces défenses et infecter les bactéries [2]. Cette guerre sans fin est un moteur de la diversité génétique et de l'adaptation des deux populations. Parmi les sys-

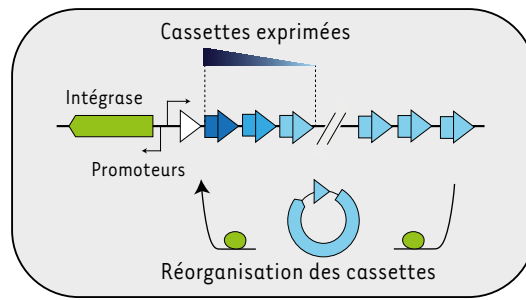
tèmes de défense bactériens, figurent les désormais célèbres systèmes CRISPR-Cas, mais aussi les systèmes de restriction-modification, ou encore les systèmes d'infection abortive, qui permettent à une bactérie infectée de « se suicider » pour sauver le reste de la population [3]. La production et le maintien simultané de ces systèmes de défense ont un coût métabolique important pour la bactérie. Idéalement, pour répondre rapidement à la pression des phages sans dépendre d'un transfert horizontal de gènes risqué, il serait utile, pour une bactérie, de disposer d'un système génétique pouvant intégrer et exprimer des fonctions

adaptatives anti-phages à un moment donné, tout en les stockant à faible coût quand elles ne sont pas nécessaires. Nous avons montré qu'un tel système existe. En effet, les intégrons, des plateformes de capture et d'échange de gènes, peuvent remplir ce rôle. Ils constituent de véritables « bibliothèques » de systèmes de défense anti-phages, accélérant ainsi les réponses bactériennes aux défis posés par des phages en constante évolution [4].

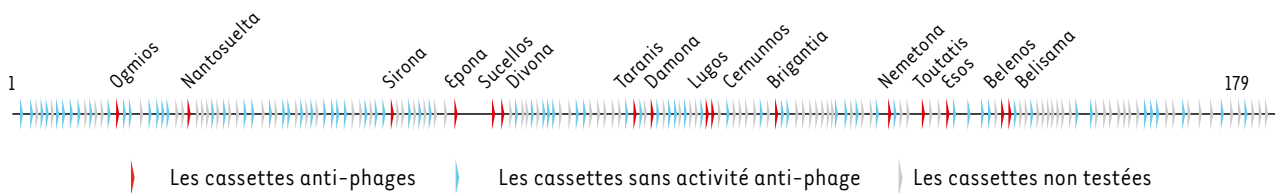
Qu'est-ce qu'un intégron ?

Les intégrons sont des plateformes génétiques présentes chez 10 % des bactéries, essentiellement des

A. L'intégron



B. Les systèmes anti-phages de l'intégron de *Vibrio cholerae*



C. Les banques de gènes anti-phages dans l'intégron

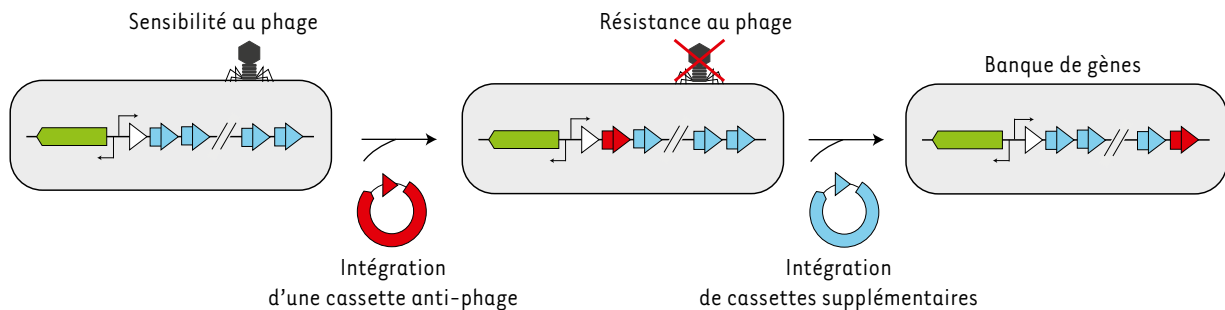


Figure 1. Les intégrons et leurs cassettes anti-phages. **A.** Le modèle du système intégron. L'intégrase et son gène sont représentés en vert. Les cassettes de l'intégron sont représentées par des flèches bleues : plus le bleu est foncé, plus la cassette est exprimée (le gradient d'expression est représenté au-dessus des cassettes). La réorganisation des cassettes catalysée par l'intégrase (excision et intégration en première position) est également représentée. **B.** Les systèmes anti-phages de l'intégron de *Vibrio cholerae*. Les 16 cassettes anti-phages sont représentées en rouge. Leurs noms se réfèrent aux dieux gaulois. **C.** Les banques de gènes anti-phages dans l'intégron. L'intégration d'une cassette anti-phage en première position induit son expression, donc la résistance au phage associé à cette cassette. L'intégration de cassettes supplémentaires conduit à une banque de cassettes non exprimées, stockées à bas coût métabolique et disponibles pour la bactérie.

bactéries à Gram négatif (bactéries à deux membranes). Ces plateformes leur permettent d'accumuler, avec un moindre coût métabolique, des gènes sous forme de petites cassettes (moins d'un millier de nucléotides), offrant aux bactéries qui les possèdent une flexibilité essentielle (Figure 1A). Parmi

ces intégrons, ceux dits « mobiles », portés par des plasmides ou des transposons, et donc transférables entre bactéries, jouent un rôle majeur dans l'antibiorésistance [5]. En effet, les cassettes qu'ils intègrent contiennent très souvent des gènes de résistance (aux β -lactamines, aminosides, sul-

famides, etc.) dont la diversité couvre presque toutes les classes d'antibiotiques connus, à l'exception notable des tétracyclines. Le promoteur de l'intégron assure la transcription et l'expression efficace de ces cassettes une fois qu'elles sont intégrées au début de la plateforme. Ensuite, la réorganisation



de l'ordre des cassettes de résistance module leur expression, les cassettes les plus proches du promoteur étant les mieux exprimées (Figure 1A). La combinaison qui assure la meilleure survie des bactéries avec un coût métabolique réduit sera sélectionnée. Tous ces réarrangements de cassettes sont catalysés par l'intégrase des intégrons, exprimée uniquement en conditions de stress [6]. L'intégron est donc considéré comme un système bactérien d'adaptation « à la demande » [7]. En somme, l'accumulation de multiples cassettes de gènes de résistance dans un même intégron mobile confère aux bactéries la capacité de devenir multi-résistantes à plusieurs antibiotiques. De plus, le transfert horizontal en un seul « bloc » de ces intégrons mobiles, et donc de la multi-résistance associée, procure à la bactérie un avantage sélectif direct. Les intégrons mobiles sont fréquents chez les bactéries pathogènes multi-résistantes isolées dans un contexte clinique, ce qui rend les infections qu'elles causent beaucoup plus difficiles à traiter et contribue à l'aggravation de la crise mondiale de l'antibiorésistance. Bien que les intégrons sédentaires possèdent la même architecture de base que les intégrons mobiles, leur position fixe sur le chromosome leur confère des caractéristiques et des rôles différents [8]. Ils sont généralement très anciens car ils ont coévolué avec les espèces bactériennes qui les hébergent depuis des millions d'années. Les intégrons sédentaires peuvent contenir un très grand nombre de cassettes de gènes, parfois des centaines, bien plus que les intégrons mobiles (qui en contiennent généralement moins de dix). La fonction de nombreuses cassettes appartenant aux intégrons chromosomiques sédentaires est inconnue, supposément adaptative [9]. Nous avons choisi d'étudier ces cassettes inexplorées, considérées comme faisant partie de la « matière noire » du génome bactérien, afin d'y rechercher des fonctions anti-phages [4].

Les intégrons, des réservoirs de défenses anti-phages

Nous avons d'abord réalisé une étude bioinformatique afin de mesurer la prévalence des systèmes de défense anti-phages au sein des intégrons, en utilisant deux outils informatiques : l'un pour détecter les cassettes d'intégrons dans les génomes bactériens séquencés (*IntegronFinder*), et l'autre pour rechercher des ressemblances entre ces cassettes et des gènes de défense anti-phages déjà connus (*DefenseFinder*) [10, 11]. Cette analyse nous a permis de cartographier la richesse insoupçonnée des systèmes anti-phages abrités par les intégrons, et de détecter de nombreux variants de systèmes de défense connus. Cependant, étonnamment, elle a aussi révélé la quasi-absence de systèmes de défense connus au sein de l'intégron sédentaire emblématique, celui découvert en 1998 chez *Vibrio cholerae*, la bactérie responsable du choléra [8]. Nous avons donc mené une étude expérimentale systématique portant sur 88 cassettes codant des protéines de fonction encore inconnue, parmi les 179 cassettes de cet intégron. Nous avons ainsi montré que 16 cassettes codent des protéines conférant de nouvelles fonctions anti-phages, différentes des systèmes connus, lorsqu'elles sont exprimées par leur hôte naturel, *Vibrio cholerae*, ou de manière hétérologue par *Escherichia coli* (Figure 1B). Ces nouveaux systèmes représentent donc environ 18 % des cassettes testées, et près de 10 % de l'ensemble des cassettes de cet intégron. Un calcul simplificateur — qui prend en compte tous les intégrons (mobiles et sédentaires) de notre base de données et regroupe les protéines dont l'identité est au moins de 30 % (un seuil intentionnellement faible permettant de regrouper des protéines très divergentes) — permet d'estimer à près de 25 000 le nombre de familles distinctes de protéines présentes dans les cassettes d'intégrons. Si l'on suppose que 10 % d'entre elles correspondent à des systèmes anti-phages jusqu'ici inconnus, les intégrons consti-

tuent effectivement un très grand réservoir d'unités fonctionnelles anti-phages.

Des systèmes de défense compacts et efficaces

Une caractéristique remarquable des systèmes de défense présents dans les intégrons est leur petite taille. Ils correspondent souvent à des versions raccourcies de systèmes de défense connus. Ce processus de « miniaturisation » est probablement lié à la contrainte imposée par l'action de l'intégrase de l'intégron, car les cassettes longues recombinaient avec une faible efficacité [12]. Deux mécanismes différents peuvent aboutir à la présence de si petits systèmes dans les intégrons. Premièrement, seuls les systèmes suffisamment petits sont « recrutables », c'est-à-dire recombinés et stockés par les intégrons. Deuxièmement, les systèmes dont la taille est à la limite supérieure de celle des cassettes d'intégrons peuvent subir, une fois recrutés, un processus ultérieur de « miniaturisation » ou de « simplification ». Lors de l'analyse de systèmes homologues, nous avons constaté qu'ils ont été acquis de multiples fois au cours de l'évolution. Ces résultats sont en cohérence avec le premier modèle, mais n'excluent pas complètement le deuxième modèle, dont la validation nécessiterait un plus grand nombre de données. Quoi qu'il en soit, l'intégron est un « grand réservoir » de systèmes de défense « miniatures ». L'étude a même identifié l'un des plus petits systèmes de défense connus capable de conférer une résistance aux phages¹. La compacité de ces systèmes de défense « miniatures », associée au système d'intégration/expression qu'est l'intégron, confère aux bactéries un avantage adaptatif : une protection efficace contre les phages, avec un moindre coût métabolique (Figure 1C).

¹ Nous avons nommé ce système anti-phage *Toutatis*, en référence au dieu guerrier gaulois protecteur, conformément à l'usage dans notre champ disciplinaire.

Implications pour la biologie bactérienne et au-delà

Ces découvertes transforment notre compréhension du rôle des intégrons dans l'évolution bactérienne et l'adaptation à leur environnement. Au-delà de leur implication dans la résistance aux antibiotiques, les intégrons apparaissent comme des « banques de gènes » essentielles pour l'immunité bactérienne (Figure 1C). Ce constat ne remet pas en question l'utilisation thérapeutique des phages (phagothérapie) contre les bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques. Face à la progression inéluctable de l'antibiorésistance, il importe au contraire de comprendre comment les bactéries se défendent contre les phages afin d'optimiser la phagothérapie. Par ailleurs, cette étude ouvre la voie au développement de nouveaux outils du génie génétique pour contrer les phages qui déciment les popula-

tions de bactéries commensales ou d'intérêt industriel. En effet, la capacité des systèmes de défense inclus dans les intégrons pourrait faciliter leur utilisation dans un organisme modèle. ♦

Intégrons: architects of bacterial defense against phages

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Chevallereau A, Pons BJ, van Houte S, Westra ER. Interactions between bacterial and phage communities in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 2022 ; 20 : 49-62.
2. Piel D, Bruto M, Labreuche Y, et al. Phage-host coevolution in natural populations. *Nat Microbiol* 2022 ; 7 : 1075-86.
3. Georjon H, Bernheim A. The highly diverse antiphage defence systems of bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2023 ; 21 : 686-700.
4. Darracq B, Littner E, Brunie M, et al. Sedentary chromosomal integrons as biobanks of bacterial antiphage defense systems. *Science* 2025 ; 388 : eads0768.
5. Stokes HW, Hall RM. A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989 ; 3 : 1669-83.
6. Guerin E, Cambray G, Sanchez-Alberola N, et al. The SOS response controls integron recombination. *Science* 2009 ; 324 : 1034.
7. Escudero JA, Loot C, Nivina A, Mazel D. The integron: Adaptation on demand. *Microbiology Spectrum* 2015 ; 3 : MDNA3-0019-2014.
8. Mazel D, Dychinco B, Webb VA, Davies J. A distinctive class of integron in the *Vibrio cholerae* genome. *Science* 1998 ; 280 : 605-8.
9. Buongiorno Pereira M, Osterlund T, Eriksson KM, et al. A comprehensive survey of integron-associated genes present in metagenomes. *BMC Genomics* 2020 ; 21 : 495.
10. Neron B, Littner E, Haudiquet M, et al. IntegronFinder 2.0: Identification and analysis of integrons across bacteria, with a focus on antibiotic resistance in *Klebsiella*. *Microorganisms* 2022 ; 10 : 700.
11. Tesson F, Planel R, Egorov A, et al. A comprehensive resource for exploring antiphage defense: DefenseFinder webservice, Wiki and databases. *Peer Community J* 2024 ; 4 : e91.
12. Loot C, Nivina A, Cury J, et al. Differences in integron cassette excision dynamics shape a trade-off between evolvability and genetic capacitance. *mBio* 2017 ; 8 : e02296-16.



Tarifs d'abonnement m/s - 2026
**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

» Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org

